

СВЯЗЬ МЕЖДУ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ (обзор)

Мухторов Ш.М., Файзуллаева Н.Я.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Bronxial asthma (BA) surunkali yallig'lanish va nafas olish yo'llarining o'ta sezgirligi bilan tavsiflangan heterojen kasallikdir. 2-toifa qandli diabet ko'p omilli kasallik bo'lib, asosan insulinga sezgirlikning pasayishi, shuningdek, insulin sekretsiasining buzilishi va surunkali yallig'lanish bilan tavsiflanadi. Bugungi kunda astma va qandli diabet global sog'liq uchun og'ir yuk bo'lgan juda keng tarqalgan surunkali kasalliklardir. Ma'lumki, komorbid kasalliklar astmani davolash va prognoziga ta'sir qiluvchi muhim omillardir, chunki ular ko'pincha kasallikning etarli darajada nazorat qilinmasligiga va bemorlarning hayot sifatining pasayishiga olib keladi. Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, og'ir va nazoratsiz astma bilan og'rikan odamlarda glyukemik disfunktsiyaning tarqalishi yuqori, uzunlamasına tadqiqotlar esa astma kuchayishi xavfi ortishi bilan glisemik disfunktsiyani bog'lagan. Metabolik sindromning patologik tarkibiy qismlari bir-biri bilan ancha murakkab tarzda o'zaro ta'sir qilganligi sababli, ularning har birining astma rivojlanishidagi o'ziga xos rolini aniqlash qiyin. Ushbu maqola astma va T2DM o'rtasidagi bog'liqlik, bu munosabatlarni tushuntiruvchi immunometabolik mexanizmlar va uning astma nazoratiga ta'siri haqidagi ilmiy dalillarni tahlil qilishga qaratilgan. Ushbu mavzu dolzarbdir, chunki u sog'liqni saqlashning barcha darajalarida kompleks yondashuvni ishlab chiqish uchun astma va qandli diabet kabi surunkali kasalliklarga chalingan odamlarga yordam ko'rsatishni ta'minlash uchun davlat siyosati va klinik amaliyotni rivojlantirishga hissa qo'shishi mumkin. bu odamlar uchun, shuningdek, hayot sifatini yaxshilash va ushbu patologiyalarni davolash uchun xarajatlarni kamaytirish.

Kalit so'zlar: bronxial astma, qandli diabet, insulin qarshiligi, immunometabolik mexanizmlar, metabolik disfunktsiya, semizlik.

БА является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний во всем мире [1]. В 2019 году во всем мире было зарегистрировано 262,4 миллиона старых случаев и 37,0 миллионов новых случаев БА, что соответствовало 21,6 миллион лет жизни с инвалидностью (DALY) [2]. Хронический эозинофильный бронхит с воспалением Т-хелперов 2 типа (Th2), гиперплазией гладких мышц бронхов, отслоением эпителия, образованием слизистых пробок в просвете бронхов и утолщением субэпи-

SUMMARY

Bronchial asthma (BA) is a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation and hyperresponsiveness of the airways. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease characterized primarily by decreased insulin sensitivity, as well as defective insulin secretion and chronic inflammation. Today, asthma and T2DM are very common chronic diseases that place a heavy burden on global health. It is known that comorbid diseases are important factors influencing the treatment and prognosis of asthma, as they often lead to inadequate control of the disease and a lower quality of life for patients. Epidemiological studies have shown that people with severe and uncontrolled asthma have a higher prevalence of glycemic dysfunction, while longitudinal studies have linked glycemic dysfunction with an increased risk of asthma exacerbations. Since the pathological components of the metabolic syndrome interact with each other in a rather complex manner, it is difficult to determine the specific role of each of them in the development of asthma. This article aims to analyze the scientific evidence on the relationship between asthma and T2DM, the immunometabolic mechanisms that explain this relationship, and its impact on asthma control. This topic is relevant because it can contribute to the development of public policy and clinical practice to ensure improved care for people with co-morbid chronic diseases, such as asthma and T2DM, with the aim of developing a comprehensive approach at all levels of health care for these people, as well as improving quality of life and reducing costs for treating these pathologies.

Keywords: bronchial asthma, diabetes, insulin resistance, immunometabolic mechanisms, metabolic dysfunction, obesity.

телиальной базальной мембраны являются отличительными патологическими особенностями БА [1]. Астма представляет собой гетерогенное заболевание с множеством патогенных механизмов (эндотипов), участвующих в его патогенезе, и различными фенотипическими группами, имеющими сходные клинические характеристики (фенотипы) [3,4]. В эпоху персонализированной медицины, благодаря определению и использованию надежных биомаркеров, в фенотипировании и эндотипировании забо-

леваний был достигнут значительный прогресс [5]. Несмотря на то, что описано несколько фенотипов астмы, включая аллергическую и неаллергическую астму, профессиональную астму, астму, связанную с окружающей средой (загрязнители в помещении и на улице) [6] и аспириновую астму, патологические характеристики этих фенотипов очень схожи и воспаление 2 типа, вызванное Th2 и врожденными лимфоидными клетками группы 2 (ILC2), является их важнейшим компонентом [3]. Что касается тяжелых неконтролируемых фенотипов астмы, недавно разработанные методы лечения моноклональными антителами подчеркнули важность воспаления 2 типа в патогенезе данных фенотипов астмы [7]. Однако среди них есть группа больных с тяжелой неконтролируемой астмой, у которых отсутствует атопия и воспаление 2 типа, следовательно в развитии таких фенотипов участвуют неаллергические триггеры [8, 9]. Дисгликемия, гликемическая дисфункция и дисметаболизм глюкозы (также называемые нарушениями метаболизма глюкозы) были идентифицированы как возможные причины тяжелой астмы и потенциальные триггеры обострения астмы [10, 11]. Астма и резистентность к инсулину, по-видимому, взаимосвязаны через механизмы и пути, которые еще не полностью изучены. Инсулинорезистентность оказывает влияние на естественное течение БА [12]. По сравнению с людьми с воспалением Th2, пациенты с астмой и метаболической дисфункцией имеют дополнительные патогенные механизмы и патологические характеристики [11], такие как резистентность к инсулину, центральное ожирение, дислипидемия и в некоторых случаях дефицит витамина D (вит D) [13,14]. Влияние ожирения и метаболической дисфункции на астму становится все более очевидным по мере роста распространенности этих заболеваний во всем мире. Общеизвестно, что лечение астмы у пациентов с ожирением может быть затруднительным, отчасти из-за плохой реакции пациентов на ингаляционные кортикостероиды [15,16]. Тогда как, лечение инсулинорезистентности оказывает благоприятное влияние на лечение астмы [17]. Эти характеристики подчеркивают связь между фенотипом астмы и метаболической дисфункцией, а также значение метаболической дисфункции в патогенезе астмы.

В этом контексте ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ОБЗОРА было обобщить текущие знания о роли инсулинорезистентности в патогенезе БА, а также предполагаемые иммунометаболические механизмы, лежащие в основе сочетанного течения БА с СД2.

Эпидемиология связи между БА и СД2. Эпидемиология связи между БА и СД2 до сих пор плохо изучена. БА и СД2 являются двумя распространенными хроническими состояниями, распространенность которых увеличивается с каждым годом [1,9] и которые всё чаще сосуществуют у одного и того же пациента [14,15,22]. Продольные обсервационные исследования выявили риск возникновения

СД2 у взрослых с астмой в 21–37% случаев [14,15,19]. Томсен и др. в большом исследовании среди датских близнецов наблюдали почти удвоенный риск развития астмы у пациентов с СД2 по сравнению с лицами без СД2 [21]. Используя административные данные госпиталей для ветеранов, Хашемзаде и Мовахед [20] обнаружили, что астма присутствовала у 4,5% пациентов с СД2 по сравнению с 2,9% в контрольной группе, независимо от других сопутствующих заболеваний. В попытке установить связь между преддиабетом/диабетом и обострениями астмы в когорте больных астмой с ожирением Вю и др. [17] провели ретроспективное исследование когорты из 5722 человек с астмой, страдающих ожирением, в США в возрасте 18–64 лет на основе базы данных здравоохранения, охватывающей 2010–2015 годы. Стоит подчеркнуть, что в текущем исследовании исследователи использовали HbA1c вместо диагноза диабета в анамнезе или по самооценке, преддиабет определялся как $5,7\% < \text{HbA1c} < 6,4\%$, тогда как диабет определялся как $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ [17]. Как оказалось, у пациентов с преддиабетом частота обострений астмы на 27% выше, а у пациентов с диабетом на 33% выше по сравнению с пациентами с нормальным HbA1c. Другая группа исследователей [17] провела перекрестный анализ 47 606 взрослых с астмой из Британского биобанка, у которых не было сахарного диабета, чтобы оценить связь между функцией легких, HbA1c и госпитализациями, связанными с астмой. Как HbA1c сам по себе, так и HbA1c в преддиабетическом или диабетическом диапазоне были связаны с ≥ 1 госпитализацией по поводу астмы, а так же были значимо и обратно пропорционально связаны с ОФВ 1 и ФЖЕЛ [17]. Данные Колумбийского центра диабетической ассоциации в Боготе [16] показали, что по сравнению с пациентами с адекватным контролем, пациенты с диабетом 2 типа и неадекватным контролем уровня глюкозы имели более высокий ОФВ 1 /ФЖЕЛ (0,013%) и более низкие средние остаточные значения ОФВ 1 (75,4 мл) и ФЖЕЛ (121 мл), а также более высокие уровни всех маркеров воспаления. В ходе другого исследования, 168 подростков латиноамериканского и афроамериканского происхождения (13–18 лет) из детской больницы в Монтефиоре были разделены на группы по 42 субъекта с ожирением и астмой, 42 субъекта с нормальным весом и астмой, 40 субъектов с ожирением без астмы и 44 здоровых субъекта контрольной группы [13]. Было выявлено, что у детей с астмой и ожирением, нарушения функции легких и неатопическое системное воспаление связаны с резистентностью к инсулину и дислипидемией [13]. В свете всех этих данных мы можем предположить, что инсулинорезистентность и метаболический синдром тесно связаны с распространенностью астмы и могут предсказывать нарушение функции легких. Однако основные механизмы их взаимосвязи остаются неясными.

Механизмы, объясняющие связь между БА и СД2. Предполагается, что имеется несколько механизмов, объясняющих связь между БА и СД2. Научные данные доказывают, что астма [10] и СД2 [14,21,22] связаны с вялотекущим системным воспалением, зависящим или независимым от ожирения. В проспективном когортном исследовании, проведенном Мюллером и др., наблюдалась значительная связь между астмой и заболеваемостью СД2, диагностированных врачом. Эта связь оказалась сильнее у участников с ожирением по сравнению с участниками, не страдающими ожирением, что позволяет предположить, что избыток жира в организме и воспаление дыхательных путей могут взаимодействовать, способствуя развитию диабета [14]. Аналогичное исследование было проведено Томсенем и др. в популяции датских близнецов, показавших повышенный риск развития астмы у людей с СД2 по сравнению с лицами, не страдающими диабетом, для обоих полов. В рамках этого анализа у женщин также были обнаружены значительные положительные генетические корреляции между астмой и ИМТ, что позволяет предположить, что системное воспаление низкой степени тяжести представляет собой общую этиологию астмы и метаболического синдрома [18].

Ожирение является хроническим заболеванием, которое приводит к системному воспалению и, при его наличии, считается основным объяснением связи между БА и СД2. Был предложен ряд гипотез, объясняющих биологические механизмы, лежащие в основе сочетания ожирения с астмой [5] и его связи с СД2 [14, 22]. Ожирение связано с системным воспалением низкой степени тяжести, характеризующимся повышенными уровнями маркеров воспаления, таких как Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-6 и IL-1 β [22], что может быть основой процесса, который способствует метаболической и иммунологической дисрегуляции, увеличивая риск развития других воспалительных состояний, таких как атеросклероз, диабет и сердечно-сосудистые заболевания [22]. Также было подчеркнуто, что ожирение вызывает метаболическое напряжение внутри клетки, что приводит к стрессу в эндоплазматическом ретикулуме и избыточному производству активных форм кислорода, вызывая повреждение митохондриальных компонентов и гибель митохондрий, а также способствуя резистентности к инсулину и вызывая большую активацию воспалительных клеток [49]. Ожирение вызывает изменения циркулирующих уровней адипонектина, лептина и резистина, которые могут действовать как регуляторное звено между эндокринной системой и иммунной системой, играя роль во взаимосвязи между ожирением, астмой и диабетом [22]. Лептин индуцирует экспрессию TNF- α , IL-6 и IL-1 β в клетках жировой ткани, способствуя инсулинорезистентности, и считается одним из связующих звеньев между ожирением, инсулинорезистентностью и атеросклерозом

[13,14]. Напротив, адипонектин снижает липидную емкость адипоцитов, ингибирует неоглюкогенез печени и повышает чувствительность клеток к действию инсулина [12,14]. Гиперлептинемия, гиперрезистинемия и более низкие концентрации адипонектина, а также повышенные уровни IL-6 и сниженные уровни IL-10 были обнаружены у пациентов с СД2 и у пациентов с сопутствующим СД2 и астмой [11]. Однако, несмотря на убедительные доказательства на участие воспаления, типичного для ожирения, в ассоциации астмы с СД2, проспективное исследование с участием детей показало, что астма напрямую связана с дислипидемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, известными предшественниками сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, даже при отсутствии ожирения [12]. Аналогичный результат был получен в большой когорте датчан, где было замечено, что резистентность к инсулину более сильно связана с риском астмы у взрослых, чем с ожирением [18]. Выраженное воспаление жировой ткани, инсулинорезистентность, стеатоз печени, дислипидемия и другие частые изменения, характерные для ожирения, были также обнаружены при состоянии со сниженной жировой массой, таком как липодистрофия [2].

Гипергликемия и гиперинсулинемия являются характеристиками инсулинорезистентности и присутствуют при СД2 (леченном и нелеченом) [15]. Высокие уровни глюкозы или инсулина в легких способствуют пролиферации и дифференцировке фибробластов, что приводит к отложению коллагена и ремоделированию дыхательных путей, способствуя снижению функции легких у пациентов с диабетом [15,16]. Изменения в альвеолярных капиллярах и легочных артериолах, хроническое воспаление низкой степени тяжести, автономная нейропатия и потеря эластичности, вторичная по отношению к гликозилированию коллагена легочной паренхимы, также являются другими механизмами, ответственными за снижение легочной функции, наблюдаемой у пациентов с сахарным диабетом [13–15]. Инсулинорезистентность, по-видимому, является сильным и независимым фактором риска развития астмы, но то, как инсулин действует в легких пока остается недостаточно ясным [16].

Инсулинорезистентность в патофизиологии БА. Степень инсулинорезистентности и количество циркулирующего инсулина тесно коррелируют у большинства пациентов с преддиабетом и инсулинорезистентностью. В результате легкие и другие периферические органы, сохраняющие чувствительность к инсулину, подвержены воздействию высоких уровней циркулирующего инсулина [20]. Исследования показали наличие рецепторов инсулина в развивающихся легких [18], но, хотя степень чувствительности легких к инсулину неизвестна, предполагается, что (как и в большинстве других тканей) гиперинсулинемия сопровождается снижением количества бел-

ков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1 и -3) и повышением содержания свободного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) [19,20]. И инсулин, и IGF-1 оказывают значительное влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток посредством нескольких механизмов действия, включая усиление фиброза, увеличение перехода эпителия в слизь, а также увеличение сократительной способности и массы гладких мышц дыхательных путей (ГМ); некоторые из них связаны с фенотипами астмы. Недавние наблюдения на людях [11] показали, что ингаляционный инсулин может вызвать резкую потерю функции легких из-за сокращения гладких мышц дыхательных путей, что позволяет предположить, что гиперинсулинемия может увеличивать объем или сокращение гладких мышц дыхательных путей. У мышей интраназальное введение инсулина приводило к усилению отложения коллагена в легких, а также к увеличению гиперреактивности дыхательных путей [12]. Кроме того, в легких мышей, получавших инсулин, наблюдалась активация β -катенина с помощью PI3K/Akt, который является положительным регулятором эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза, что также служит подтверждением тому, что гиперинсулинемия может оказывать негативное влияние на структуру и функцию дыхательных путей.

Углубляясь в патофизиологию астмы, стоит отметить, что тучные клетки необходимы для развития и прогрессирования воспалительных и острых аллергических реакций. Лессман и др. [22] обнаружили, что в тучных клетках, полученных из костного мозга кролика, инсулин и IGF-1 повышают выживаемость клеток посредством PI3-киназного пути. Инсулин-опосредованная стимуляция путей PI3-киназы и ERK предотвращает апоптоз эпителиальных клеток бронхов человека, что может способствовать ремоделированию дыхательных путей [13]. Соответственно, инсулин играет важную роль в патогенезе заболеваний легких, вызванных апоптозом (таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких).

Известно, что легкие не стерильны, но в них бактериальная нагрузка гораздо меньше по сравнению с другими поверхностями слизистых оболочек. Отчасти это связано со строгим контролем за доступностью питательных веществ, в том числе глюкозы. В норме уровень глюкозы в поверхностной жидкости дыхательных путей в 12 раз ниже, чем в плазме [14]. Эту низкую концентрацию поддерживают два механизма: транспортеры глюкозы, которые забирают глюкозу из крови, и плотные соединения, которые блокируют ее попадание в дыхательные пути. Поддержание низкого уровня глюкозы может быть гомеостатической стратегией, которая предотвращает рост бактерий, лишая их необходимого питательного вещества [15]. Более высокий риск бактериальной инфекции легких возникает, когда эти процессы неэффективны, что приводит к увеличению уровня

глюкозы, особенно у пациентов с основным заболеванием легких, таким как астма [6]. В соответствии с этим, высокие уровни глюкозы увеличивают вероятность бактериальной колонизации дыхательных путей у пациентов в критическом состоянии [6].

Также следует отметить, что хроническая гипергликемия приводит к активному синтезу и накоплению в кровотоке и различных органах конечных продуктов гликирования (КПГ) [17]. Благодаря различным механизмам КПГ способствуют экспрессии рецепторов КПГ и играют решающую роль в возникновении сосудистых осложнений при диабете. Первоначально мультилигандный рецептор, известный как рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), был предложен в качестве потенциального медиатора при диабете [18]. Однако позже было обнаружено, что мембранная передача сигналов RAGE (mRAGE) является провоспалительной, в то время как растворимый RAGE (sRAGE), секретируемая форма RAGE, в основном является противовоспалительным благодаря своей способности удалять провоспалительные лиганды [18]. Милутинович и др. [19] показали, что RAGE важен для патологических процессов, которые приводят к легочной эозинофилии, гиперсекреции слизи, ремоделированию дыхательных путей и гиперчувствительности дыхательных путей на модели астмы/аллергического заболевания дыхательных путей, вызванной клещами домашней пыли. Гиперчувствительность дыхательных путей, эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей были устранены в отсутствие RAGE, а экспрессия таких медиаторов, как IL-5 и IL-13, и mRAGE в легких снизилась [19].

Кортикостероиды и их роль в метаболических изменениях при БА. Существует ряд исследований, объясняющих связь между астмой и СД2 использованием препаратов для контроля астмы, в основном кортикостероидов, как системных, так и ингаляционных [19]. Некоторые авторы отмечают, что применение системных кортикостероидов связано с рядом неблагоприятных метаболических эффектов, включая резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы, а также гипергликемию и СД [21]. Другие авторы сообщают, что применение ингаляционных кортикостероидов (ИК), особенно в более высоких дозах, связано с небольшими нарушениями контроля глюкозы [16, 17]. Однако изменения гликемии вследствие применения ИК до сих пор остаются спорными [16]. В исследовании Коскела и др. у пациентов с астмой без диагноза диабета, принимавших кортикостероиды, развивалась гипергликемия [12]. Исследование, проведенное с пациентами из архивов военных госпиталей, также показало, что у пациентов с астмой, проходящих лечение кортикостероидами, развивался СД2 по сравнению с контрольной группой, даже после поправки на возможные факторы, такие как гиперлипидемия и курение [19]. По мнению этих авторов, связь между астмой и диабе-

том была результатом лечения системными кортикостероидами и их влияния на метаболизм глюкозы. Следовательно, инсулинорезистентность, гипергликемия и диабет встречаются чаще, чем ожидалось, у пациентов с обострением астмы, особенно при использовании системных кортикостероидов, выявляя лиц с иммуногенной предрасположенностью к СД [19].

Учитывая, что ингаляционные кортикостероиды являются основой терапии астмы, обзорное исследование, проведенное для оценки системных эффектов этих препаратов, привело к выводу, что они имеют отличный профиль безопасности при назначении в низких дозах и что риск развития диабета и его прогрессирования при терапии инсулином невелик [15]. Другое исследование, проведенное с участием когорты американских ветеранов с диабетом и без него, показало, что использование ИК лицами с диабетом было связано с увеличением дозозависимой концентрации глюкозы в сыворотке [10]. Однако исследование, в котором оценивались результаты двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов с астмой, длительностью ≥ 4 лет, применявших будесонид, не выявило повышенного риска развития диабета или гипергликемии, связанных с применением ИК, независимо от используемой дозы [16].

ВЫВОДЫ

Таким образом, ожирение, резистентность к инсулину или непереносимость глюкозы, дислипидемия и другие ключевые клинические признаки метаболической дисфункции, обычно проявляющиеся как метаболический синдром, являются возможными факторами риска развития тяжелой и неконтролируемой астмы. Точнее, нарушения метаболизма глюкозы, начиная от клинически скрытой резистентности к инсулину и заканчивая гипергликемией, определяющей преддиабет и диабет, могут ускорять изменения в легких, соответствующие астме, через пути, в основном связанные с избытком инсулина. Недавние экспериментальные исследования показали, что резистентность к инсулину может способствовать усилению системного воспаления, модуляции иммунной функции, влиянию на ремоделирование дыхательных путей, стимулированию сократимости и пролиферации гладких мышц дыхательных путей, а также увеличению гиперреактивности дыхательных путей. Если принять во внимание все вышесказанное, является значительная неудовлетворенная терапевтическая потребность в препаратах для улучшения лечения и контроля астмы у пациентов с инсулинорезистентностью. Чтобы лучше понять влияние и роль резистентности к инсулину при астме, необходимы дополнительные исследования, которые, вероятно, смогут открыть путь к новым терапевтическим и профилактическим возможностям, способствующим улучшению качества лечения, качества жизни людей и здоровья населения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana-on-Geneva Lake, WI, USA: Global Initiative for Asthma; 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
2. Shu C. J., Benoist C., Mathis D. The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes. *Seminars in Immunology*. 2012;24(6):436–442. doi:10.1016/j.smim.2012.12.001.
3. Torres RM, Souza MDS, Coelho ACC, de Mello LM, Souza-Machado C. Association between Asthma and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Impact on Asthma Control-A Literature Review. *Can Respir J*. 2021 Jan 13;2021:8830439. doi: 10.1155/2021/8830439. PMID: 33520042; PMCID: PMC7817304.
4. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators Global Burden of Chronic Respiratory Diseases and Risk Factors, 1990-2019: An Update from the Global Burden of Disease Study 2019. *E ClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
5. Tiotiu A.I., Novakova P., Nedeva D., Chong-Neto H.J., Novakova S., Steiropoulos P., Kowal K. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:6212. doi: 10.3390/ijerph17176212.
6. 2023 GINA Main Report. [(accessed on 12 December 2023)]. Available online: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
7. Papaioannou A.I., Fouka E., Bartzikas K., Kallieri M., Vontetsianos A., Porpodis K., Rovina N., Loukides S., Bakakos P. Defining Response to Therapy with Biologics in Severe Asthma: From Global Evaluation to Super Response and Remission. *Expert Rev. Respir. Med*. 2023;17:481–493. doi: 10.1080/17476348.2023.2226392.
8. Loza M.J., Djukanovic R., Chung K.F., Horowitz D., Ma K., Branigan P., Barnathan E.S., Susulic V.S., Silkoff P.E., Sterk P.J., et al. Validated and Longitudinally Stable Asthma Phenotypes Based on Cluster Analysis of the ADEPT Study. *Respir. Res*. 2016;17:165. doi: 10.1186/s12931-016-0482-9.
9. Park J.-W. Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction. *Yonsei Med. J*. 2022;63:1–7. doi: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
10. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;141:1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
11. Yang G., Han Y.-Y., Forno E., Yan Q., Rosser F., Chen W., Celedón J.C. Glycated Hemoglobin A, Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020;8:3409–3415.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.017.
12. Mueller N. T., Koh W.-P., Odegaard A. O., Gross M. D., Yuan J.-M., Pereira M. A. Asthma and the

- risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(2):192–199. doi: 10.1016/j.diabetes.2012.11.019.
13. Wu T.D., Brigham E.P., Keet C.A., Brown T.T., Hansel N.N., McCormack M.C. Association Between Prediabetes/Diabetes and Asthma Exacerbations in a Claims-Based Obese Asthma Cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:1868–1873.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.029.
 14. Kankaanranta H., Kauppi P., Tuomist L. E., Ilmarinen P. Emerging comorbidities in adult asthma: risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:23. doi: 10.1155/2016/3690628.3690628
 15. Bartziokas K, Papaioannou AI, Drakopanagiotakis F, Gouveri E, Papanas N, Steiropoulos P. Unraveling the Link between Insulin Resistance and Bronchial Asthma. *Biomedicines*. 2024 Feb 16;12(2):437. doi: 10.3390/biomedicines12020437. PMID: 38398039; PMCID: PMC10887139.
 16. Baffi C.W., Wood L., Winnica D., Stollo P.J., Jr., Gladwin M.T., Que L.G., Holguin F. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest*. 2016;149:1525–1534. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.034.
 17. Park Y.H., Oh E.Y., Han H., Yang M., Park H.J., Park K.H., Lee J.-H., Park J.-W. Insulin Resistance Mediates High-Fat Diet-Induced Pulmonary Fibrosis and Airway Hyperresponsiveness through the TGF- β 1 Pathway. *Exp. Mol. Med.* 2019;51:1–12. doi: 10.1038/s12276-019-0258-7.
 18. Tregoning J.S., Mallia P. Modulating Airway Glucose to Reduce Respiratory Infections. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13:121–124. doi: 10.1080/17476348.2019.1563487.
 19. Baker E.H., Baines D.L. Airway Glucose Homeostasis: A New Target in the Prevention and Treatment of Pulmonary Infection. *Chest*. 2018;153:507–514. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.031.
 20. Gill S.K., Hui K., Farne H., Garnett J.P., Baines D.L., Moore L.S.P., Holmes A.H., Filloux A., Tregoning J.S. Increased Airway Glucose Increases Airway Bacterial Load in Hyperglycaemia. *Sci. Rep.* 2016;6:27636. doi: 10.1038/srep27636.
 21. Rhee S.Y., Kim Y.S. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Metab. J.* 2018;42:188–195. doi: 10.4093/dmj.2017.0105.
 22. Rafacho A., Ortsäter H., Nadal A., Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *Journal of Endocrinology*. 2014;223(3):R49–R62. doi: 10.1530/joe-14-0373.
-